

IMPROVING METHOD FOR ABSORBABILITY OF SLIGHTLY SOLUBLE DRUG

Publication number: JP57026615 (A)

Also published as:

Publication date: 1982-02-12

JP1006174 (B)

Inventor(s): KIKAZAWA KAZUO; MARUYAMA KOUICHI; WATANABE KAZUO; TANAKA JIYUN; KOYAMA OSAMU +

JP1586708 (C)

Applicant(s): GRELAN PHARMACEUTICAL CO +

Classification:

- international: **A61K47/42; A61K9/14; A61K47/00; A61K47/42; A61K9/14; A61K47/00; (IPC1-7): A61K9/14; A61K47/00**

- European:

Application number: JP19800099797 19800723

Priority number(s): JP19800099797 19800723

Abstract of JP 57026615 (A)

PURPOSE:To increase the dissolution rate of a slightly soluble drug and improve the absorption and the bioavailability, by adding a soluble protein to the slightly soluble drug, and pulverizing the protein and the drug simultaneously. **CONSTITUTION:**A soluble protein is added to a slightly soluble drug, e.g. phenytoin, sulfisoxazole or phenacetin, and both are pulverized simultaneously. Gelatin, lysozyme or albumin may be preferred as the protein. A hydrophilic high polymer, e.g. polyvinylpyrrolidone or methyl cellulose, is added and pulverized simultaneously to further improve the dissolution rate of the drug. The resultant pulverized substance is then formulated into a powder, granule, tablet or suppository and used. The dissolution rate of the drug is remarkably improved compared with that of the individual drug, and improved drug effect can be produced even in a small amount of the drug.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-26615

⑫ Int. Cl.³

A 61 K 9/14

A 61 K 47/00

識別記号

庁内整理番号

7057-4C

7057-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)2月12日

発明の数 2

審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑭ 難溶性薬物の吸収性改善方法

⑮ 発明者 渡部一夫

川崎市幸区戸手2-3-2

⑯ 特 願 昭55-99797

⑰ 発明者 田中洵

多摩市落合4-2-3-403

⑱ 出 願 昭55(1980)7月23日

⑲ 発明者 小山修

多摩市落合3-2-11-407

⑳ 発明者 気賀沢和雄

東京都世田谷区野沢4-15-7

-701

㉑ 出 願 人 グレラン製薬株式会社

東京都世田谷区野沢三丁目3番

㉒ 発明者 丸山孝一

町田市鶴川5-6-2-6-50

3

㉓ 代 理 人 弁理士 草間成

明 細 書

㉔ 親水性高分子物質がポリビニルピロリドンあるいはノナルセルロースである特許請求の範囲第5項に記載の医薬品の処置方法。

1. 発明の名称

難溶性薬物の吸収性改善方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 難溶性薬物に可溶性蛋白質を添加して共懸液を作製することを特徴とする医薬品の処置方法。
- (2) 可溶性蛋白質がゼラチンである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処置方法。
- (3) 可溶性蛋白質がリゾナームである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処置方法。
- (4) 可溶性蛋白質がアルブミンである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処置方法。
- (5) 難溶性薬物に可溶性蛋白質と親水性高分子物質を添加して共懸液を作製することを特徴とする医薬品の処置方法。
- (6) 可溶性蛋白質がゼラチン、リゾナームあるいはアルブミンである特許請求の範囲第5項に記載の医薬品の処置方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は可溶性蛋白質を用い、難溶性薬物の溶出速度を改善向上させることにより、その薬物の吸収改善、bioavailability (生物学的利用能) の改善を行なう処置方法に係り、さらには、錠剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、坐剤、シロップ剤等の薬剤の溶出速度を向上させ、bioavailability を改善した薬剤の製造方法に関するものである。

従来より、医薬品の消化管における吸収は、剤形により大きく影響される場合が多い。実際に医薬品を投与した場合、薬効発現の程度あるいは薬効発現開始時間が吸収によって支配されるのは、その医薬品の溶解性に問題のある場合が極めて多い。このような例は、各種の難溶性薬物、すなわち溶解性による血中濃度の高まり

が収収過程の非溶解性になり得るような薬物については、その溶解性を改善することにより収収に大きな益がでることがみられる。そのため、難溶性薬物の溶解性を改善する手段、すなわち溶解度を増加せしめるために、結晶粒子を微細化したり、あるいは溶解しやすい水溶性の塩の形で投与する方法がとられているが、これらの方法では溶解度の増加に限界があり、充分なものではなかった。

最近に至り、難溶性薬物の溶解度を増加せしめるために β -1,4-グルカン(以下、結晶セルロースという)と共溶解し、非晶化することにより溶解度を増加せしめる例もなされている(特開昭51-52719)。

本発明者は、難溶性薬物の溶解度を増加させるべく種々検討した結果、可溶性蛋白質を用い共溶解することにより溶解度に着しい増加効果がみられるとともに、生物学的利用能を改善することを見出し本発明を完成させた。

その詳細を述べれば、難溶性薬物として知ら

れる炭てんかん薬であるフェニトインを例とすれば、その1重量部に対し各種の物質を0.1重量部添加し、共溶解を行ない、得られた共溶解物の溶解度を測定した。各種添加物質としては、可溶性蛋白質としてゼラチン、リゾチーム、アルブミン、脱脂粉乳を選択し、他に同様の効果を期待する可能性もある物質として結晶セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、サクロサクチン、デキストリン、トクモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、マンニトール、シロ糖、脂肪酸エステル、固石炭、タニン酸、フマル酸、尿素、グリシン等を用い共溶解物の溶解度の比較検討を行なった。

その結果、フェニトイン単独の溶解物に比べ、ゼラチン、リゾチーム、アルブミン、結晶セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、サクロサクチン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールとの

共溶解物は、フェニトインの溶解度を増加することが認められたが、とりわけゼラチン、リゾチーム、アルブミン等の可溶性蛋白質に着しい溶解度の増加する効果が認められることが判明した。

その具体例として、フェニトインおよび可溶性蛋白質の一つであるゼラチンとの共溶解による溶解度の変化を示した第1図および第2図をもって説明すると、(イ)はフェニトイン単独溶解物の日本薬局方第2液(第7.5)および第1液(第1.2)に対する溶解度曲線であり、(ロ)は従来より知られている結晶セルロース9重量部とフェニトイン1重量部の共溶解物、(ハ)は本発明のゼラチン9重量部とフェニトイン1重量部の共溶解物(ゼラチンの増測方法の違いによりA、Bの2種類が存在する)、さらに(ニ)はゼラチン4重量部とフェニトイン1重量部の共溶解物のそれぞれの溶解度曲線である。その図より明らかな如く、第1液および第2液へのフェニトインの溶解度は、

フェニトイン単独溶解物に比しゼラチンとフェニトインの共溶解物が著しく速やかであることが理解される。

このような溶解度の増加現象はフェニトインのみならず、他の難溶性薬物においても同様であり、例えば他の難溶性薬物としてはスルフィナザール、フェナセチン、アミノピリン、フェノバルビタール、バルビタール、セコバルビタール、グリセオフルビン、クロラムフェニコール、ブレドニゾン等の薬物が挙げられ、いずれも可溶性蛋白質との共溶解物がフェニトインの共溶解物と同様に溶解度を向上させることが判明した。さらに、新規消炎鎮痛剤として効果が期待される3-メチル-3-[(4-(1-オキソ-2-イソインドリル)フェニル)ピリジン-5-イル]ピリジン酸アミドにおいても同様に可溶性蛋白質との共溶解物にすることにより溶解度の著しい改善が認められた。

次に、難溶性薬物の溶解度の向上は、薬物の収収、生物学的利用能を改善することは知ら

れているが、本発明の難溶性薬物と可溶性蛋白質との共粉砕物においても吸収および生物学的利用能の改善が認められることを確認した。

すなわち、難溶性薬物としてのフェニトイン単独、可溶性蛋白質としてのゼラチンと1重量部：0重量部、1重量部：4重量部の共粉砕物2種類、さらに結晶セルロースとの1重量部：9重量部の共粉砕物の計4種類の検体を用い、犬に経口投与後フェニトインの血漿中の濃度を測定した。その結果を第6図に示した。図からも明らかな如く、共粉砕物の投与後の吸収速度は、フェニトイン単独に比し著しく増大し、なかでもゼラチンとの共粉砕物が最も良好な結果を示している。また、最高血中濃度値に達する時間も良好なもので、生体内においてすみやかに効果の発現が期待される。このゼラチンとの共粉砕物は、従来知られていた結晶セルロースとの共粉砕物に比較し、血中濃度値において約2倍程度の値を示しており、本発明方法により得られる共粉砕物の効果は特に優れたものといえる。

る製剤として可溶性蛋白質を含有する、例えば製剤粉乳等は賦形剤としても好ましい。

本発明で用いられる難溶性薬物と可溶性蛋白質との混合比率の変化にもなる溶解速度の差については以下のとおりである。すなわち、可溶性蛋白質としてゼラチン、難溶性薬物としてフェニトインを用い、フェニトインの含量を5%、10%、20%、30%、40%、50%、75%となるように調整して共粉砕処理を行ったところ、表1の結果を得た。

表1 各種混合比率による溶解速度の変化

混合比 フェニトイン(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
ゼラチン(%)	95	90	80	70	60	50	25	0
フェニトイン含量(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
溶解時間	7.5分	97	96	31	26	19	12	4
15分	97	98	38	29	24	18	7	4
30分	99	99	52	35	31	21	14	6
60分	100	100	54	39	35	26	23	22
90分	100	100	58	43	38	31	30	28
120分	100	100	61	47	40	37	35	34

溶解量(%)

従って、従来採取の悪さから高用量の薬物を必要としていた場合であっても、本発明の処理手段を用いることにより、低用量で同様の薬効が期待し得るという優れた利点がある。

本発明でいう可溶性蛋白質とは、水溶性蛋白質と同義であり、そのような蛋白質ならば任意に使用し得るが、とりわけゼラチン、リゾチーム、アルブミン、カゼイン、脱脂粉乳等の蛋白質が好ましい。ここでいうゼラチンとは、動物の骨、皮膚、じん帯または腱を酸またはアルカリ処理して得られる低コロゲン水を水で加熱抽出して製したものであり、医薬品の賦形材料として許容できるものであればいずれのものでもよい。なお本明細書においては、ゼラチンの処理手段の相違により、アルカリ処理したものをゼラチンB、酸処理したものをゼラチンAとしてある。また、リゾチーム、アルブミンは蛋白質由来のものが良く知られ、リゾチームに関してはその塩の形すなわち塩化リゾチームとして用いることもできる。さらに食品として汎用され

その結果より明らかな如く、フェニトインの含量が5%と10%までの溶解速度には殆んど差はなく、明らかにフェニトインの単独粉砕物に比べて著しく高い溶解度を示した。フェニトインの含量が10%より多いものについては、ゼラチンとの共粉砕効果が減少していく傾向が観察されたが、フェニトイン単独粉砕物に比べて高い溶解度を示した。同様のことが他の可溶性蛋白質においても観察され、塩化リゾチームとの結果は表2の如くである。

表2 各種混合比率による溶解速度変化

混合比 フェニトイン(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
塩化リゾチーム(%)	95	90	80	70	60	50	25	0
フェニトイン含量(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
溶解時間	7.5分	100	100	79	65	54	50	31
15分	100	100	100	85	72	59	53	35
30分	100	100	100	91	78	63	57	37
60分	100	100	100	95	81	65	61	38
90分	100	100	100	95	82	67	62	38
120分	100	100	96	84	68	62	39	34

溶解量(%)

さらに他の難溶性薬物として新規消炎鎮痛剤として効果が期待される3-メチル-3'-[4-(1-オキサン-2-インソインドリル)フェニル]ピルビン酸アミド(以下MIPと略記する)に対する可溶性蛋白質としてのゼラチンの混合比における溶解速度は表3のようになる。

表3 各種混合比率による溶解速度変化

混合比 MIP (%)	5	10	20	30	40	50	75	100
ゼラチン (%)	95	90	80	70	60	50	25	0
MIP 含量 (%)	5	10	20	30	40	50	75	100
溶解時間	7.5分	49	48	8	7	5	4	2
15分	52	50	11	10	7	6	5	0.8
30分	50	45	14	12	9	8	5	1.0
60分	48	44	16	15	12	11	7	1.2
90分	46	42	17	16	14	13	9	2.0
120分	43	40	19	17	15	14	10	2.6

溶解量 (%)

以上表1～3の結果からみれば、可溶性蛋白質との共溶解により溶解速度を促進する場合Kは、実質上共溶解される薬物と可溶性蛋白質との比には限定すべき範囲は存在しない。要は溶

解能力が不足するものと思われる。

本発明者らはさらに難溶性薬物の溶解速度の低い可溶性蛋白質の添加領域において、親水性高分子物質を添加し、共溶解することにより溶解速度が促進することを見出した。たとえば、フェニトインの含量を20%とし、ゼラチンとポリビニルピロリドン等を等量添加し共溶解を行ったところ、フェニトインの含量が20%でゼラチンのみを添加し共溶解した物よりも著しく溶解速度が増加した。

また、フェニトインの含量を20%とし、ゼラチンとメチルセルロース等を等量添加し共溶解した物においても、フェニトイン-ゼラチン-ポリビニルピロリドンの共溶解物と同様な結果を得た。

第3図をもって説明すると、(イ)はフェニトイン1重量部とゼラチン4重量部の共溶解物、(ロ)はフェニトイン1重量部とゼラチン2重量部とポリビニルピロリドン2重量部の共溶解物、(ハ)はフェニトイン1重量部とゼラチン2重量

部とメチルセルロース2重量部の共溶解物のそれぞれの溶解速度曲線である。いずれもフェニトインの含量が20%であるが、ゼラチンより更に親水性高分子物質であるポリビニルピロリドンあるいはメチルセルロースを添加して共溶解することにより、フェニトイン-ゼラチン共溶解物に比較し更に溶解速度が増すことが明らかになっている。同様のことはゼラチンに限らず、他の可溶性蛋白質たるリゾチーム、アルブミンにおいても観察された。

以上より、難溶性薬物の配合量が比較的多い領域、特に限定されないが例えば難溶性薬物が20%の場合、可溶性蛋白質との共溶解物よりも、更に親水性高分子物質を添加し共溶解したものが溶解速度の促進がはかれる。従って、難溶性薬物の溶解速度(規定時間内の溶解量)が同一の錠剤、すなわち散剤、細粒剤、カプセル剤、膜衣錠、錠剤、シロップ剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤、リメント剤、ペースト剤、トローチ剤等を製造するにあたって、可溶性蛋白質

との共粉砕物よりも更に親水性高分子物質を添加した共粉砕物の方が添加量が少なくて済み有利な場合もある。すなわち、難溶性薬物の血中濃度を高めるばかりでなく、生物学的利用能も上昇させ、患者の服用時ならびに服用後の負担が軽減され、エネルギー的にも経済的であるなど予期し難い効果が得られる。ここでいう親水性高分子物質とは、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、その添加量は可溶性蛋白質に対し等量に限定されない。[] 又は望ましい溶解速度の改善が得られる量であればよい。

上述した可溶性蛋白質と難溶性薬物との共粉砕物は、適当な賦形剤、基剤、崩壊剤、結合剤あるいは溶剤を添加混合すれば、通常の方法により散剤、細粒剤、カプセル剤、顆粒剤、錠剤、トローチ剤、シロップ剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤、リメント剤、パスタ剤等に应用することができる。

200.0mgをとり、自動乳鉢（日陶科学製）を用い6時間共粉砕を行なった。X線回折の結果からフェニトインの結晶性のピークを示さなかった。第8図にフェニトインとゼラチンの混合物の共粉砕前（イ）と共粉砕後（ロ）のX線回折の測定結果を示した。

X線回折測定条件および装置

Target: Cu, Filter: Graphite

Voltage: 30KV, Current: 45mA

連写電機鏡 X線回折装置

ガイガーフレックスRAD B A型

共粉砕物の溶解速度測定は以下のようにして行なった。

内容量1000.0mlのビーカーに試験液として日本薬局方第I液および第II液を500ml入れ、37±1℃に保った状態で共粉砕物250mgを投入し、一定回転（150rpm）で攪拌しつつ一定時間毎にサンプリングを行ない、メンブランフィルター（富士写真フィルム製、0.22μ）でろ過した。ろ液よりフェニトインをクロロホ

本発明の共粉砕物の特徴を、従来の結晶セルロースとの共粉砕物と比較せれば、結晶セルロースは水に対し不溶性であるためシロップ剤、トローチ剤等に不向きであるが、本発明の共粉砕物は可溶性蛋白質を用いることによりこれらの製剤にも充分応用し得る利点がある。更に、内用剤の場合であっても、消化管からの吸収を考えた場合、共粉砕物全体が水に溶解した方が有効であると考えられ、かつ可溶性蛋白質は体内消化酵素によっても溶解が促進され、よりすみやかな薬物の溶出が期待し得る特徴を有する。本発明でいう機械的粉砕は、ボールミル、ハンマーミル、振動ミル、ちいさい機、自動乳鉢および嚙形式の粉砕あるいは摩砕機を用いて乾式あるいは湿式共粉砕することができる。

以下に実施例をもって本発明を説明する。

実施例1

抗チンカン薬のフェニトイン（日本薬局方規格品）100mgとゼラチン（宮城化学製）

100mgとをとり、自動乳鉢（日陶科学製）を用い6時間共粉砕を行なった。X線回折の結果からフェニトインの結晶性のピークを示さなかった。第8図にフェニトインとゼラチンの混合物の共粉砕前（イ）と共粉砕後（ロ）のX線回折の測定結果を示した。

カラム: 3%OV-17on Chromacorb
W, A W-DVCS

カラム温度: 110~230℃

昇温分析 (10℃/min)

検出器温度: 250℃

検出器: アルカリイオン化検出器

キャリアガス: 窒素 40ml/min

H₂流量: 22ml/min

air流量: 400ml/min

その結果を第1図および第2図に示した。

また、フェニトインと結晶セルロース（1:9）の共粉砕物も同条件で製造し、その溶解速度も同様に測定し示した。

実施例2

フェニトイン（実施例1と同じもの）200mg、ゼラチン（実施例1と同じもの）400mg

およびポリビニルピロリドン (Badische Anilin und Soda-Fabrik AG製、K-90) 400 mgを自動乳鉢を用い6時間共粉砕を行なった。この共粉砕物について溶解速度測定を実施例1と同様な方法で行ないその結果を第3図に示した。

あわせてフェニトイン-ゼラチン (1:4) の共粉砕物についても結果を示した。

実施例3

フェニトイン (実施例1と同じもの) 200 mg、ゼラチン (実施例1と同じもの) 400 mgおよびメチルセルローズ (信越化学工業メトロズSM400) 400 mgを自動乳鉢を用い6時間共粉砕を行なった。この共粉砕物について溶解速度測定を実施例1と同様な方法で行なった結果を第3図に示す。

実施例4

サルファ系であるスルファイソキサゾール (日

す。

なお、スルファイソキサゾール-結晶セルローズ (1:9) 共粉砕物、スルファイソキサゾール単独粉砕物のそれぞれの溶解速度を合せて図示する。

実施例5

3-メチル-3-[4-(1-オキソ-2-イソインドリル)フェニル]ピルピペリン酸アミド (以下MIPと記す、出願人合成品) 100 mgとゼラチン (実施例1と同じもの) 900 mgを自動乳鉢を用い6時間共粉砕を行なった。この共粉砕物については、X線回折の結果、結晶性のピークはみられなかった。第9図にその結果を示す。このものの溶解速度測定は以下のようにして行なった。

内容量1,000 mlのビーカーに日本薬局方II煎300 mlを入れ、37±0.5℃に保ち上記共粉砕物を投入し、一定速度 (150 rpm) にて攪拌を行ない、一定時間毎にサンプリングを行

特開昭57-26615(6)

本薬局方規格品) 100 mgとゼラチン (実施例1と同じもの) 900 mgを自動乳鉢を用い6時間共粉砕を行なった。示差走査熱量計により測定したところ、スルファイソキサゾール固有の融解温度 (融点) での融解熱はみられず、完全に非晶化した。

示差走査熱量計の測定条件および装置

Temp. Rate: 10℃/min

Range: 4 mCal/sec

連写電機製 TQ-DSC 標準型

溶解速度測定は以下の^約ように行なった。

内容量500 mlのビーカーを用い、試験薬として精製水250 mlを入れ、37±1℃に保ちながら共粉砕物50 mgを投入し、150 rpmで攪拌し、一定時間毎にサンプリングを行ない、メンブランフィルター (実施例1と同じもの) でろ過、ろ液を10倍に精製水で希釈し、分光光度計 (日立製124型) を用い280 nmにおける吸光度を測定した。その結果を第4図に示す。

サンプリング液はメンブランフィルター (実施例1と同じもの) を用いろ過し、ろ液をクロロホルム抽出し、分光光度計 (日立製124型) を用い274 nmにおける吸光度を測定した。その結果を第5図に示す。

なお合せてMIP単独粉砕物の溶解速度を示す。

実施例6

フェニトイン (実施例1と同じもの) 100 mgと塩化リゾチーム (長瀬産業製) 900 mgを自動乳鉢を用い4時間共粉砕を行なった。この共粉砕物については、X線回折の結果、結晶性のピークを示さなかった。また、溶解速度測定は実施例1と同様な方法で行ない、第5図の結果を得た。

実施例7

MIP (実施例5と同じもの) 100 mgと塩化リゾチーム (実施例6と同じもの) 900 mg

を自動乳鉢を用い4時間共粉砕を行なった。
このものについては各個機測定の結果、非晶
化が進行しており、その溶解速度測定は実施例
5と同様に行ない第5図の結果を得た。

次に上記実施例で得られた共粉砕物の血中濃
度測定を記す。

投与前一昼夜絶食させたビーグル犬に、体重
当たりフェニトイン15mgになるよう共粉砕物
あるいは単独粉砕物をオブラートに包み、経口
投与した。投与後一定時間毎に採血し、点滴
1.0 mlについてflash-heater methyle-
lationを用いたガスクロマトグラフィー法に従
いフェニトインの未変化体の定量を行なった。
なお、検出器にはアルカリ炎イオン化検出器を
使用した。なお測定条件は実施例1の測定条件
と同じである。その結果を第6図に示す。

同様の血中濃度^{測定}を、ビーグル犬を用い
M.I.D.の共粉砕物について行ない、第7図の結
果を得た。

4. 図面の簡単な説明

第1図～第5図は各共粉砕物の溶解速度測定
の結果を図式化したものであり、第6図～第7
図は共粉砕物の血中濃度の^{測定}結果である。

また、第8図～第9図はX線回折図を表す。

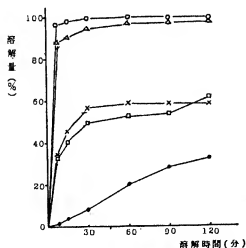
特許出願人

グレラン製薬株式会社

代理人

弁理士 草間 友

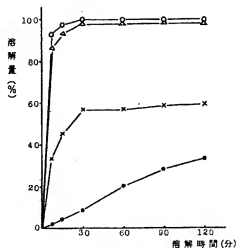
第1図



日本薬局方第Ⅱ版

- (1) —□— フェニトイン単独粉砕物
(2) —○— フェニトイン：結晶セルロース＝1：9
(3) —△— フェニトイン：ゼラチンB＝1：9
(4) —◇— フェニトイン：ゼラチンA＝1：9
(5) —×— フェニトイン：ゼラチンB＝1：4

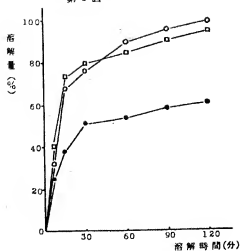
第2図



日本薬局方第Ⅰ版

- (1) —□— フェニトイン単独粉砕物
(2) —○— フェニトイン：結晶セルロース＝1：9
(3) —△— フェニトイン：ゼラチンB＝1：9
(4) —◇— フェニトイン：ゼラチンA＝1：9
(5) —×— フェニトイン：ゼラチンB＝1：4

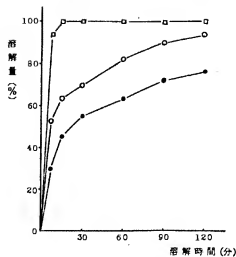
第3図



(イ) —○— フェニトイン：ゼラチン=1：4

(ロ) —□— フェニトイン：ゼラチン：ポリビニルピロリドン
=1：2：2(ハ) —●— フェニトイン：ゼラチン：メチルセルロース
=1：2：2

第4図

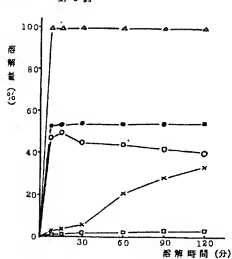


(イ) —●— スルフィソキサゾール単独粉砕

(ロ) —□— スルフィソキサゾール：結晶セルロース=1：9

(ハ) —○— スルフィソキサゾール：ゼラチン=1：9

第5図



(イ) —△— MIP：ゼラチン=1：9

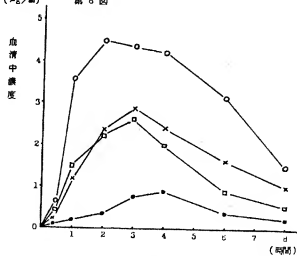
(ロ) —●— MIP：塩化リゾチーム=1：9

(ハ) —□— MIP単独粉砕

(ニ) —●— フェニトイン：塩化リゾチーム=1：9

(ホ) —×— フェニトイン単独粉砕

第6図



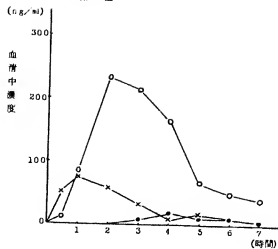
(イ) —○— フェニトイン：ゼラチンB=1：9

(ロ) —×— フェニトイン：結晶セルロース=1：9

(ハ) —□— フェニトイン：ゼラチンB=1：4

(ニ) —●— フェニトイン単独粉砕

第 7 図

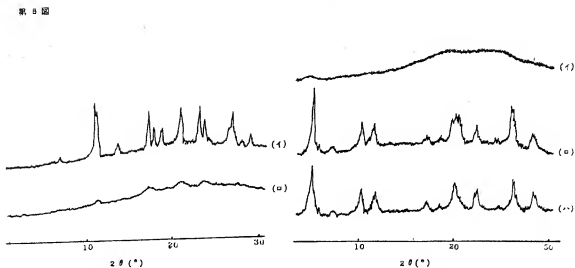


(1) -○- MIP:ゼラチン=1:9

(2) -×- MIP:ノチルセルロース=1:1

(3) -*- MIP 単独粉砕物

第 9 図



(1) ; フェスティン単独粉砕物

(2) ; フェスティン:ゼラチン=1:9 共粉砕物

(1) ; MIP:ゼラチン=1:9 共粉砕物

(2) ; MIP:フェスティン=1:9 単独混合物

(3) ; MIP 単独粉砕物